



TITLE:

cis-Diamminedichloroplatinumによる尿路性器悪性腫瘍の化学療法

AUTHOR(S):

三木, 恒治; 松宮, 清美; 亀井, 修; 細木, 茂; 黒田, 昌男;
吉田, 光良; 清原, 久和; 宇佐美, 道之; 古武, 敏彦

CITATION:

三木, 恒治 ...[et al]. cis-Diamminedichloroplatinumによる尿路性器悪性腫瘍の化学療法. 泌尿器科紀要 1982, 28(特集号): 35-48

ISSUE DATE:

1982-02

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/123222>

RIGHT:

cis-Diamminedichloroplatinum による尿路性器 悪性腫瘍の化学療法

大阪府立成人病センター泌尿器科（部長：古武敏彦博士）

三 木 恒 治 ・ 松 宮 清 美
 亀 井 修 ・ 細 木 茂
 黒 田 昌 男 ・ 吉 田 光 良
 清 原 久 和 ・ 宇 佐 美 道 之
 古 武 敏 彦

CHEMOTHERAPY OF ADVANCED GENITOURINARY CANCERS WITH CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM

Tsuneharu MIKI, Kiyomi MATSUMIYA, Osamu KAMEI, Shigeru SAIKI,
 Masao KURODA, Mitsuyoshi YOSHIDA, Hisakazu KIYOHARA,
 Michiyuki USAMI and Toshihiko KOTAKE

From the Department of Urology, the Center for Adult Diseases, Osaka, Japan

(Director: Dr. T. Kotake)

Eleven patients with advanced genitourinary cancers were treated with cis-diamminedichloroplatinum alone or in combination with other drugs or hormonal therapy or radiotherapy (4 patients with advanced nonseminomatous testicular tumors, two with recurrent bladder tumors, three with prostatic cancers, one with urachal tumor, one with liposarcoma of the spermatic cord). All of three patients with nonseminomatous testicular tumors who were treated with cis-platinum, bleomycin and vinblastine showed complete remission and are alive and free of disease from 11 to 27 months. One patient with nonseminomatous testicular tumor previously treated with cis-platinum, bleomycin and vinblastine was treated with cis-platinum and radiotherapy, and he obtained partial remission and alive with residual disease for ten months. No objective response was seen in two recurrent bladder tumors. Three patients with prostatic cancers were treated with orchiectomy and cisplatin, and all of them showed no response.

No response was seen in one urachal tumors. Toxicity was similar to that previously reported, with gastrointestinal side effects (nausea and vomiting) and nephrotoxicity most commonly seen. Severe myelosuppression occurred in four patients treated with cis-platinum, bleomycin and vinblastine, but no patients was died of sepsis. We believe that the combination chemotherapy with cis-platinum appears to be active in disseminated testicular tumors but to be not so effective in other genitourinary cancers.

Key words: Genitourinary cancers, chemotherapy, CDDP

緒 言

尿路性器悪性腫瘍に対する化学療法は、1960年 Li
ら¹⁾による睾丸腫瘍に対するアクチノマイシン D

(ACD)、クロラムブシル、メトトレキセートの三者併
用療法に始まると言ってよいであろう。その後、尿
路性器悪性腫瘍に対してさまざまな単剤あるいは多剤併
用の化学療法が行なわれ、睾丸腫瘍や陰茎腫瘍ではあ

る程度の効果は得られたものの、より強力な制癌作用をもった薬剤の出現が待ち望まれていた。ところが、1974年に Higby ら²⁾が、尿路性器悪性腫瘍に対し、cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) を用いて辜丸腫瘍患者11例中9例に効果を認めたことを報告、以後辜丸腫瘍を始めとして、膀胱、前立腺、腎、腎盂尿管などの各腫瘍に対して CDDP による単剤および多剤併用化学療法が行なわれその有効性が指摘され脚光を浴びるに至った。

大阪府立成人病センター泌尿器科においても、最近12例の尿路性器悪性腫瘍に対し、CDDP を用いて化学療法を行ない、その治療成績、副作用などについて若干の知見を得たので、文献的考察を加えて報告する。

対象症例と投与方法

大阪府立成人病センター泌尿器科に、1979年より1981年まで入院した尿路性器悪性腫瘍患者12例に対して、CDDP を用いた単剤および多剤併用化学療法を行なった。各症例は、精索脂肪肉腫を除きいずれも進行癌であり、治療を目的とし、諸検査にて腎機能などに特に異常を認めない症例を選択して化学療法の対象とした。

辜丸腫瘍5例、膀胱癌2例、前立腺癌3例、尿管癌1例、精索脂肪肉腫1例の計12例で、辜丸腫瘍はすべて併用療法、他は精索脂肪肉腫を除き単独療法とした (Table 1.)。

投与方法：辜丸腫瘍には Table 2. に示すような寛解導入法を施行した。すなわち、CDDP、ブレオマイ

シン (BLM)、ビンブラスチン (VBL) の三者併用による BVP 療法を行なった。CDDP は $10 \sim 20 \text{ mg/m}^2$ を5日間連続投与、それを3週ごとに3ないし4クール繰り返した。BLM 30 mg と VBL 10 mg は毎週投与し、10回にて終了とした。ただし synchronization のために^{3,4)}、BLM は VBL 投与後6時間後に投与した。また VBL 投与は、骨髄抑制の程度に応じて適宜減量ないしは投与間隔を延ばすようにした。なお治療にあたっては、抗生物質、抗真菌剤の服用および肺内への吸入を行ない、過酸化水素水による含嗽、ヒビテンによる手洗、煮沸食、マスクの着用などの感染予防対策を十分に行なうとともに、症例2、3、4は無菌室内にて治療を行なった。

維持療法としては、筆者ら⁴⁾が VAB 療法を施行していた時と同様、BLM、VBL、アクチノマイシン D (ACD) の三者併用療法を、4カ月ごとに2年間行なうこととした。

辜丸腫瘍以外の7例に対しては、精索脂肪肉腫を除き CDDP 単独療法を行なった。症例6、7、9は CDDP 10 mg/m^2 を5日間連続投与し、これを3週ごとに2ないし3クール施行した。症例8は、 $20 \text{ mg/m}^2/\text{w}$ を10回施行、症例10、11は 100 mg/m^2 、 50 mg/m^2 を3週に1回、3クール投与した。精索脂肪肉腫の1例は、CDDP 90 mg、アドリアマイシン (ADM) 90 mg、VBL 5 mg、サイクロホスファミド (CPM) 500 mg の4者併用療法を3週ごとに3クール施行した。

CDDP 投与に際しては、本剤の腎毒性を軽減するために補液を十分に行なうとともに、利尿剤を用い尿量の増加を計るように努めた。すなわち CDDP 投与前日より、pre-hydration として 1,500 ml、投与当日は CDDP 投与直前までに 2,000 ml 前後の5%ブドウ糖、ラクテートリンゲル液などの輸液を行なった。CDDP は、500~1000 ml のラクテートリンゲル液に溶解、約5時間かけてゆっくりと点滴静注し、post-hydration として、2500 ml の同様の補液を追加、症例によって嘔吐などにより尿量の十分に得られない症例では適宜追加を行ない、投与後2~5日間補液を行なった。また CDDP 投与直前にマンニトール 40 g (200 ml)、フロセマイド 20 mg、直後にも同様の利尿剤の追加を行ない少なくとも1日 3000 ml 以上の尿量を得られるように努めた。

検査：各症例は CDDP 療法に際し、一般血液化学、検血、止血、肝機能、心電図、呼吸機能、検尿などはもちろんのこと、PSP、クレアチニンクリアランス (Ccr.) による腎機能検査、audiogram による聴力

Table 1. 症例概略 (12例)

症 例	単 独 療 法	併 用 療 法
辜 丸 腫 瘍	0	5
膀 胱 癌	2	0
前 立 腺 癌	3	0
尿 膜 管 癌	1	0
精 索 脂 肪 肉 腫	0	1
計	6	6

Table 2. 辜丸腫瘍に対する寛解導入法 (BVP 療法)

CDDP	$10 \sim 20 \text{ mg/m}^2 \times 5 \text{ days} / 3\text{w} \times 3 \text{ or } 4$
VBL	$10 \text{ mg/w} \times 10$
↓	6時間後
BLM	$30 \text{ mg/w} \times 10$

検査を少なくとも1～2週に1度は行ない、副作用のチェックを行なった。また効果判定のため、各疾患に応じて、 α -フェトプロテイン (AFP), HCG, LDH, CEA, PAP, CRP などのマーカーや、胸部 X-P, IVP, CT, エコー, Ga-シンチ, 肝シンチ, リンパ管造影, あるいは体外よりの直接計測により病変の増減を把握した。

効果判定：完全寛解 (CR) は、測定可能病変, 評価可能病変および腫瘍による二次病変が全て消失し, 新病変が出現しない状態が4週間以上持続した場合とした。

部分寛解 (PR) は、二方向測定可能病変の縮小率が50%以上, 評価可能病変および腫瘍による二次病変が増悪せず, かつ新病変の出現しない状態が4週間以上持続する場合とした。

不変 (NC) は、二方向測定可能病変の縮小率が50%未満で, それぞれの病変の増大が25%以内にとどまり, 腫瘍による二次病変が増悪せず, かつ新病変が出現しない場合とした。

進行 (PD) は測定可能病変の25%以上の増大, その他病変の増悪または新病変の出現がある場合とした。

ただし, CR の場合は, AFP, HCG, LDH 等の腫瘍マーカーの陰性化をも必要条件とした。

治療成績

睪丸腫瘍：5例についての治療成績を Table 3. に示す。組織型は, embryonal cell carcinoma 2例, embryonal cell carcinoma+seminoma 1例, embryonal cell carcinoma+choriocarcinoma 1例, teratocarcinoma 1例であった。症例5は全身に播種性転移をきたした症例で, CDDP 療法開始2日後に腫瘍死をしたため評価不能例として省く。

全例にまず高位除睪術を施行, 症例3は後腹膜リンパ節転移巣の廓清術も施行, 組織学的にも転移巣の証明がなされた。

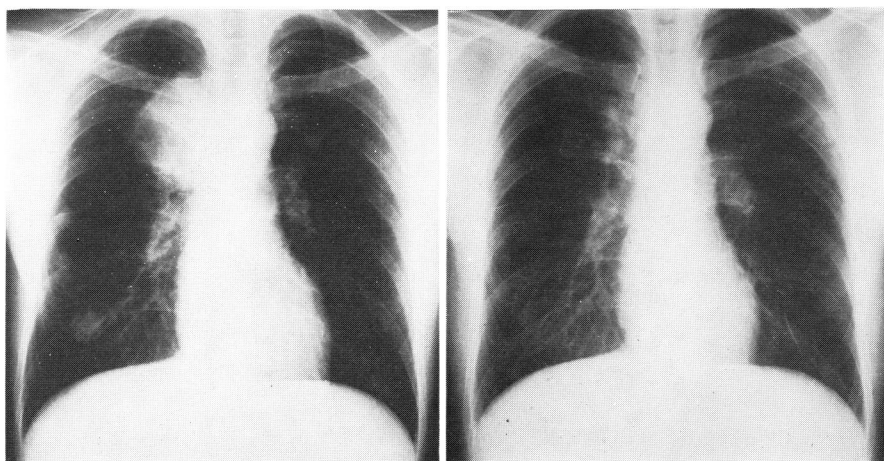
全症例が化学療法開始時に転移巣を証明されており, Table 3 に TNM 分類で示した。Walter Reed Army Hospital の分類では, Stage II 1例, Stage III 3例である。

前治療として症例2, 3で化学療法を行っていた。症例3は当科にて ACD, BLM, VBL による VAB 療法⁴⁾を行ない, 7カ月後に AFP, HCG, LDH の上昇をきたし, CT にて後腹膜リンパ節に再発巣を認め今回の BVP 療法を行なうことになった。症例2については後述する。

症例1, 3, 4については Table 2 の寛解導入法

Table 3. 睪丸腫瘍5例の治療成績

No	年 齢	組 織	Stage N M	転 移 巣	前 治 療	CDDP投与量(mg)	併用療法	A F P	H C G	L D H	効果判定	転 移 (CDDP開始後)	再 発
①	29	E	2	1	肺 後腹膜リンパ節	Or-X 375	VBL BLM	—	324.8	1710	CR	27 M	—
②	20	E	4	1	肺 縦隔リンパ節	Or-X (CDDP (ACD VBL (CPM BLM (VCR Or-X, RLN-X 480 (前回575mg)	R	—	—	—	PR	10 M	肺
③	19	T	2	0	後腹膜リンパ節	VBL BLM (ACD 432	VBL BLM	3066	65000	366	CR	16 M	—
④	41	E+S	4	0	頸部リンパ節 後腹膜リンパ節	Or-X 700	VBL BLM	19009	—	302	CR	11 M	—
⑤	28	E+C	4	1	肺 後腹膜リンパ節 脳	Or-X 脳転移巣切除 ACD 50	VBL BLM	175	425000	1080	評価不能	治療開始後 2日で腫瘍死	

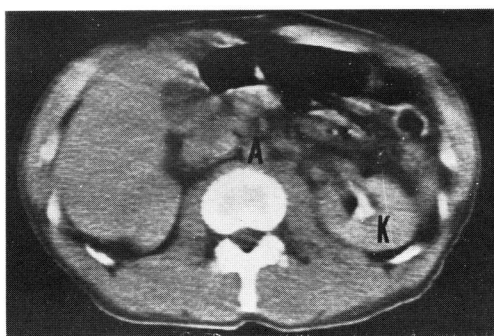
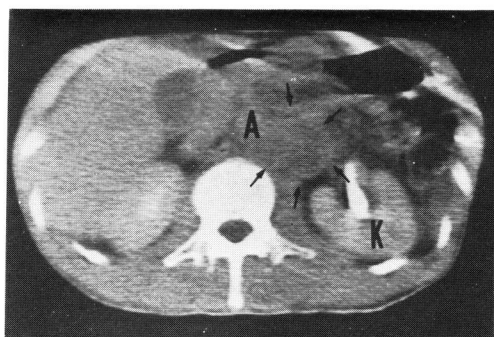


BVP 療法前

2ヶ月後

BVP 療法 2ヶ月後には右肺野の転移巣が消失した

Fig. 1. 症例1 胸部 X-P



BVP 療法前の CT では (上図), 大動脈 (A) は矢印のような後腹膜リンパ節転移巣のため前方に圧排されているが, 5ヶ月後の CT (下図) では大動脈 (A) も正常な位置にもどり転移巣は認められない

Fig. 2. 症例4 腹部 CT

432 mg, 700 mg であった. いずれの症例も, 治療開始時, AFP, HCG, LDH のいずれかの上昇を認めたが, 治療開始 1~2 カ月後に正常化し, 転移巣の完全消失を認め CR と判定, おおの 27カ月, 16カ月, 11カ月後の現在 tumor free の状態で健在である.

Fig. 1 は症例1の胸部 X-P で BVP 療法後右肺野の転移巣が消失した. Fig. 2 は症例4の腹部 CT 像であるが, 大動脈を前方に圧排する矢印のような後腹膜リンパ節転移巣を認めるが, 5カ月後の CT では大動脈も正常な位置にもどり転移巣は認められない. 同時に頸部に存在した手拳大のリンパ節転移巣も完全に消失した.

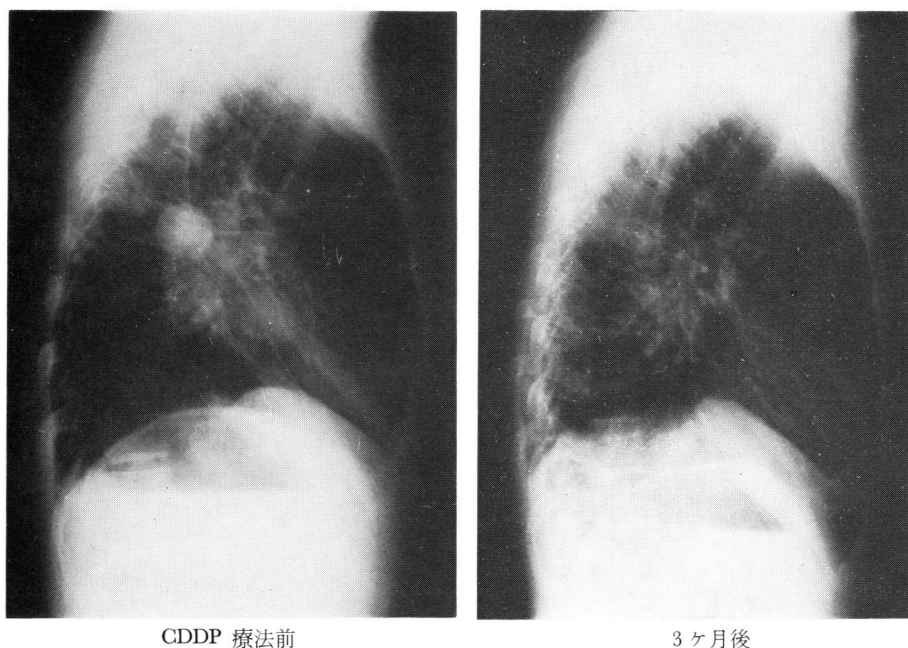
症例2は他院にて Einhorn ら⁵⁾のレジメンによる BVP 療法を4クール施行, 一時肺転移巣の消失を認めたが, 新たな肺転移巣が出現, PR ということで当科にて, ACD, CPM, ビンクリスチン (VCR) の三者併療用法を行なうも PD で無効であった. そこで CDDP 160 mg を3週に1回, 3クール計 480 mg 投与, 同時に縦隔洞の直径 9 cm に達するリンパ節転移に対して 4000 rad の放射線治療を行なった. BLM, VBL はすでに使用しており, 肺線維症, 骨髄抑制を考慮して省いた. 転移巣は治療開始後3週ごろより縮小傾向をみせ, 約3カ月後には線維化した組織を認めるのみであり, 一応 PR とした (Fig. 3.).

以上睾丸腫瘍4例中3例に CR, 1例に PR という優れた結果を示した.

その他の腫瘍: Table 4. にその治療成績を示した.

(症例には精索脂肪肉腫で, 精索周囲の組織にも腫瘍の浸潤を認めたため, CDDP, ADM, VBL, CPM の

を行なった. CDDP の総投与量はおおの 375 mg,



CDDP 療法前 (左図) にあった右中肺野および縦隔
洞の転移巣が3ヵ月後には縮小して線維化している

Fig. 3. 症例3 胸部側面 X-P

Table 4. 膀胱・前立腺その他の腫瘍の治療成績

No.	年齢	性	疾患名	組織	Stage			前治療	CDDP投与量(mg)	併用療法	効果判定	転帰	後療法
					T	N	M						
⑥	39	♂	膀胱腫瘍 (局所再発)	移行上皮癌	0	×	×	膀胱全摘	180	—	NC	腫瘍死 12M	FT-207
⑦	54	♂	膀胱腫瘍	移行上皮癌	4b	×	0	膀胱部切	150	—	PD	腫瘍死 5M	
⑧	67	♂	前立腺癌	腺癌	3	4	0	除手術	300	—	NC	18M	
⑨	70	♂	前立腺癌	腺癌	3	×	0	除手術	420	—	NC	20M	FT-207 ホンパシ R
⑩	48	♂	前立腺癌	腺癌	3	×	0	除手術 ホンパシ	400	—	NC	7M	プロスタール
⑪	32	♂	尿膜管癌	腺癌	4	×	1	ADM CPM 膀胱部切	150	—	PD	腫瘍死 2M	5-FU
⑫	46	♂	精索脂肪肉腫	脂肪肉腫		×	0	高位除手術	270	ADM VBL CPM	評価不能	4M	

四者併用療法を行ない現在経過観察中であり、一応評価不能ということで省略する。) 膀胱腫瘍2例、前立腺癌3例、尿膜管癌1例で、組織は Table 4. に示すごとくである。いずれの症例も CDDP 単独療法であり、その結果は前立腺癌の3例と膀胱腫瘍の1例が NC、膀胱腫瘍、尿膜管癌のおおの1例が PD と悲観的な結果を示した。

以上膀胱腫瘍、前立腺癌に対しては症例数は5例と少ないが、CDDP は無効であった。

副作用：Table 5. に CDDP の単独療法と併用療法にわけて副作用についてまとめた。

消化器症状：かなり強い嘔気・嘔吐・食欲不振が全例に出現した。嘔気・嘔吐は CDDP 投与後1～3時間後で発現し、嘔吐は単独療法では1～3日で、嘔気は2～4日で軽快したが、併用療法では、嘔吐が2～4日、嘔気は3～10日も持続した。症状の程度や持続期間は、投与量にも比例するようであるが、1回 160 mg の投与量でも軽度の症状しか認めない症例もあ

Table 5. CDDP 療法による副作用 (11例)

副 作 用	単独(6例)(%)	併用(5例)(%)	計(11例)(%)
消化器症状			
嘔気・嘔吐	6 (100)	5 (100)	11 (100)
食欲不振	6 (100)	5 (100)	11 (100)
下痢	1 (17)	1 (20)	2 (18)
腎毒性			
BUN上昇	2 (33)	1 (20)	3 (27)
クレアチニン上昇	1 (17)	1 (20)	2 (18)
Ccr. 低下 (80ml/min以下)	3 (50)	3 (60)	6 (55)
聴覚障害			
耳鳴	2 (33)	2 (40)	4 (36)
聴力低下 (audiogram)	0	1 (20)	1 (9)
骨髄抑制			
白血球減少 (1000/mm ³ 以下)	0	4 (80)	4 (36)
貧血 (300万/mm ³ 以下)	1 (17)	4 (80)	5 (45)
血小板減少 (10万/mm ³ 以下)	0	4 (80)	4 (36)
皮膚症状	0	4 (80)	4 (36)
脱毛	1 (17)	5 (100)	6 (55)
めまい	0	2 (40)	2 (18)
肝機能障害	1 (17)	3 (60)	4 (36)
末梢神経障害	0	2 (40)	2 (18)

り、個人差が大きいように思われた。また投与を繰り返すうちに症状が強くなる傾向がみられ、蓄積性である印象をうけた。長期にわたって嘔気食欲不振の症状が続く症例には IVH を行ない回復を待った。嘔気嘔吐に対する対策として、Kahn ら⁶⁾の報告にもとづいて metoclopramide 20 mg を CDDP 投与直前に静注、適宜追加投与したがそれほど効果はなかった。また症状の強い症例では、diazepam や chlorpromazine を併用し、催眠効果のためと言えるかもしれないが症状の軽減を認めた。

下痢は2例(18%)で認めたが、軽度であり、対症療法にて2～3日で軽快した。

腎障害：CDDP 投与に際して最も注意すべき副作用であり、投与量依存性で蓄積性である。Merrin ら⁷⁾や Chary ら⁸⁾の述べているように、マンニトールやフロセマイドの利尿剤や補液にて腎障害の軽減を計ったが、一過性ではあるが、BUN の上昇が3例、クレアチニンの上昇が2例でみられた。またクレアチンクレアランス(Ccr.)の低下(80 ml/min 以下)は6例(55%)と、かなり多くみられた。症例2はCDDP 総

投与量 1055 mg となったためか、Ccr. は 60 ml/min 前後に低下、70 ml/min 前後に迄しか回復しなかったが BUN、クレアチニンは正常値に回復した。残りの5例は一過性の Ccr. 低下にすぎなかった。

聴覚障害：耳鳴が4例(36%)でみられ、症例2を除いて可逆性であった。audiogram による測定で耳鳴の持続する症例2において 8000 HZ 以上の高音域での聴力の低下を認め、非可逆性であった。

骨髄抑制：CDDP 単独投与例ではほとんど問題にならなかった。併用例では VBL を投与しているため、投与一週間前後より白血球減少を認め、4例(36%)で 1000/mm³ 以下となり投与を延期、また1例で白血球輸血を行なった。あらかじめ感染症予防対策を十分に行ない、無菌室にて治療を行なったため、重篤な感染症にはいたらなかった。赤血球 300 万/mm³ 以下の貧血は単独例で1例、併用例で4例、5例(45%)でみられ、2例で輸血をした。10 万/mm³ 以下の血小板減少も併用例の4例(36%)でみられ、1例で血小板数 3.1 万/mm³ に減少し、出血傾向はなかったが血小板輸血を行ない回復した。骨髄抑制は前治療と

して化学療法を行なっている症例2, 3で特に著しかった。

皮膚症状：併用療法のみみられ、色素沈着、皮疹、痒痒感、肥厚などがみられた。投与終了後3～4カ月にて徐々に消失した。

脱毛：単独例で1例、併用例で5例、計6例(55%)でみられたが、2～3カ月にて回復した。

めまい：併用例の2例でみられたが、軽度で一過性でありあまり問題とならなかった。

肝機能障害：4例(36%)でみられ、軽度のGOT, GPTの上昇がみられたが一過性で投与中止に至った症例はなかった。

末梢神経障害：手足の指先のしびれ感が併用例の2例でみられVBLのためと思われるが6～12カ月も持続した。

以上骨髄障害を除いて特に重篤なものはわれわれの症例ではみられなかったが、症例6がCDDP投与中に吐血し治療を中止した。

考 察

1965年, Rosenberg ら⁹⁾によって白金電極の電気分解液が大腸菌の増殖を抑制することが報告され、その後1969年に同じRosenberg ら¹⁰⁾によって cis-diamminedichloroplatinum II (CDDP) に抗腫瘍作用があることが示された。そして、1972年以後、米国 National Cancer Institute が中心となり phase I study が行なわれ、その毒性、抗腫瘍効果が徐々に明らかにされてきた¹¹⁾。

CDDP の抗腫瘍効果はアルキル化剤に類似していることが指摘され^{12,13)}、Howle ら¹⁴⁾や Harder ら¹⁵⁾はCDDP がDNA合成を選択的に阻害することを指摘し、CDDP がDNAに、interstrand または intrastrand に crosslink することによって阻害が行なわれることが明らかにされた^{13,16)}。またDrewinko ら¹⁷⁾は、ヒトリンパ腫細胞をもちいて、CDDP の抗腫瘍作用は、cell cycle non specific であることを示した。その後もCDDP の抗腫瘍作用に関する報告は多いが、詳細はZwelling ら¹⁸⁾やKelman ら¹⁹⁾の論文を参照されたい。

CDDP の抗腫瘍スペクトラムは広く、頭頸部腫瘍²⁰⁾、卵巣腫瘍^{21,22)}、肺癌^{23,24)}、悪性リンパ腫²⁵⁾などについてのCDDP療法についての報告がみられ、特に卵巣腫瘍に対する効果には期待がもてそうである²²⁾。

尿路性器悪性腫瘍に対するCDDPのphase II studyに関する集計は、Rossow ら²⁶⁾が110例、Yagoda²⁷⁾

が135例、Merrin²⁸⁾が250例についておこない、その結果を報告している。要約すれば睾丸腫瘍ではBLMやVBLなどの他剤との併用により80%以上の有効率を得ることができる。次に膀胱腫瘍では40～50%に効果を認めるがCRは少ない。また陰茎腫瘍にも50%前後の効果を認める。しかしながら前立腺癌、腎癌に対してはあまり有効ではないようである。以下各腫瘍についてもうすこし詳しく、われわれの結果を加えて検討してみる。

睾丸腫瘍：特に放射線治療に感受性の低い非セミノーマ睾丸腫瘍に対してCDDPは非常に効果のあることが示された。CDDP単剤による睾丸腫瘍の治療成績は、Higby ら²⁹⁾が15例中CR+PRが66%、Osieka ら³⁰⁾、Hayes ら³¹⁾がおのおの、68%、66%と優れた成績を報告した。しかしRozenzweig ら¹¹⁾も述べているように、CDDP単剤による睾丸腫瘍の治療はたしかに高い有効率を得られるが、CRの期間が1年以上持続するものがないことが指摘された。その大きな理由としてCDDPの腎障害による治療の中止があげられた。その後、Merrin²⁷⁾やChary³²⁾らがマニトールやフロセマイドの利尿剤をもちいることによって腎障害を軽減する方法を発表、CDDP投与量の安全域が拡大、90%近い有効率が得られるようになった。しかしいまだ再発率は高く、その対策としてCDDPをもちいた多剤併用療法が始められた³²⁾。

1976年Einhorn ら³³⁾は、CDDP、VBL、BLMの3者併用療法を、20例の転移のある睾丸腫瘍患者に施行し、CR 15例(75%)、PR 5例(25%)、有効率100%というおどろくべき報告を発表、その後も補液を行ない腎障害を軽減する方法で³⁾、47例中、CR 74%、PR 26%、有効率100%と報告した。また1978年から、上記3剤にADMを加えた4者併用療法を発表³⁴⁾、1979年には26例の4者併用療法で、CR 73%、PR 23%、有効率96%であったが、再発率は3者併用療法の10～17%に比べ5%と低く、その有効性を強調した³⁵⁾。いずれにしても以前の睾丸腫瘍に対する治療成績がCRが20～30%、有効率50%前後³⁶⁾であることを考えると非常に優れたものと言えよう。その他CDDP、BLM、VBLの3者併用療法としては、Krikorian ら³⁷⁾が、15例中CR 7例、PR 1例、有効率53%、Southwest Oncology Group³⁸⁾が126例でCR 64例(51%)、PR 33例(26%)、有効率87%、Garnick ら³⁹⁾が25例でCR 18例(72%)、PR 7例(28%)、有効率100%、本邦においても、福井ら⁴⁰⁾が6例中、CR 4例、PR 2例、有効率100%、赤阪ら⁴⁾が14例中CR 2例、PR 5例、有効率50%という報

告がある。われわれも Einhorn ら³⁰⁾のレジメンとはすこし異なった方法ではあるが、3者併用療法を4例の睾丸腫瘍患者に行ない、CR 3例、PR 1例、有効率100%という、諸家の報告に一致する良好な結果を得た。

その他の併用療法としては、Cvitkovic ら⁴²⁾は CDDP, BLM, VBL, CPM, ACD の5剤併用療法を26例に行ない、CR 18例 (69%), PR 6例 (23%), 有効率89%と報告、Merrin ら⁴³⁾は1977年、上記3剤に ADM, CPM, ACD または ACD, VCR の多剤併用にて、37例中 CR 19例 (51%), 有効率70%, 1978年⁴⁴⁾にはさらに34例中 CR 27例 (79%), PR 7例 (21%), 有効率100%という結果を報告した。Eastern Cooperative Oncology Group⁴⁵⁾は、上記3剤に、ACD, CPM を加えた5剤併用療法で45例中 CR 36%, PR 47%, 有効率83%, Anderson ら⁴⁶⁾が同様の5剤で25例中 CR 11例 (44%), PR 11例 (44%), 有効率88%であったとしている。

以上諸家の報告をみると若干の相違はあるが、CDDP による睾丸腫瘍の多剤併用化学療法の成績は驚異的と言えよう。ただ CDDP との併用を考える場合、副作用のスペクトラムのできるだけ重複しない、BLM, VBL との併用が一番すぐれているのではないと思われる。Prestayko ら³²⁾も上記3剤の併用が最もよく用いられており、すべての組織型に、そして化学療法や放射線治療をすでに施行している症例にも効果があり、CR の率も高く、生存率が良いと述べている。

今後はいかに再発率をさげるか、PR に対する外科的療法をいかにするか⁴⁴⁾、が課題となろう。われわれは症例2の再発巣に対し、CDDP 100 mg/m²/3w の1回大量投与と、放射線治療により転移巣の消失をみたが、CDDP と放射線療法の併用を相互作用の面からも検討する必要がある。

膀胱腫瘍：膀胱腫瘍に対する CDDP 単剤療法としては、Yagoda ら⁴⁷⁾が1976年に、23例中8例 (35%) で PR を認めたことを報告、CDDP が膀胱腫瘍に対しても効果のあることを示した。1977年 Yagoda⁴⁸⁾は、ADM, ADM+CPM, CDDP, CDD+CPM の4療法による進行性膀胱癌に対する効果を検討、有効率はおおの16%, 17%, 35%, 61%で CDDP+CPM の併用療法が優れていることを指摘した。また Sternberg⁴⁹⁾は12例の進行性膀胱癌に対し、CDDP, ADM, CPM の3者併用療法を行ない、CR 1例、PR 8例、有効率90%という優秀な成績を発表した。Soloway⁴⁹⁾は CDDP 単剤で、13例の尿路上皮癌中

6例 (46%) に PR を認めた。1978年 Yagoda ら⁵⁰⁾は CDDP と CPM の併用療法で32例の進行性尿路上皮癌を治療し、15例 (47%) に PR を得た。1979年に、Williams ら⁵¹⁾は CDDP, ADM, 5FU の3者併用療法で19例の進行性膀胱癌中11例 (65%) に PR を認め、平均生存日数は40週間であった。1980年 Herr⁵²⁾は21例の進行性膀胱癌に、CDDP 単独療法を試み、3例 (14%) に CR、6例 (29%) に PR を認めた。効果は3~10日後にあらわれるが、9週以後効果を示すものではなく、寛解導入法にはすぐれているが、維持療法にはむかないと指摘している。

以上膀胱腫瘍に対する CDDP 療法の成績を要約すると、CR はそれほど望めないが PR は40~60%にみられ、効果の発現は治療開始後1~2週であられるが長期間は続かない。今後 Sternberg ら⁴⁸⁾の報告からみて、CDDP, ADM, CPM の併用療法を検討する必要がある。

われわれの2症例は、NC と PD で全く悲観的な結果になってしまったが、今後上記3剤の併用療法を行なう予定である。

前立腺癌：1978年 Merrin⁵³⁾は stage D の前立腺癌21例に CDDP 単独療法を行ない、PR 9例 (43%) であったが、骨転移による骨痛の軽減には非常に有効であったと報告した。1979年にはエストロゲン抵抗性の stage D の前立腺癌45例で PR 29%, 骨痛は40%でほとんど消失したと述べ⁵⁴⁾、1980年には⁷⁰⁾、除率術とエストロゲンと CDDP の併用療法で、初回治療 stage D の前立腺癌34例で64.7%の PR を得たと報告した。その他の報告としては、Rossof ら²⁶⁾は21例中4例 (19%) に PR、Yagoda²⁷⁾は、26例中3例 (12%) に PR、Merrin²⁸⁾は54例中 (31.4%) に PR ということであった。

以上前立腺癌に対する CDDP 療法の評価を要約すれば、CR は望めないが、PR は20~30%にみられ、特に骨痛の軽減には効果があるようである。

われわれも3例の前立腺癌患者に CDDP 単独療法を試みたが、NC 3例と悲観的な結果であった。今後 CPM はなどとの併用療法を行なう予定である。

次に副作用について検討してみる。

消化器症状：諸家の報告によれば^{11,21,32,55,56)}、嘔気・嘔吐の頻度は、50~100%, 17~100%で、CDDP 投与1~6時間後に出現するという。われわれの症例では全例に嘔気・嘔吐がみられ、投与後1~3時間出現した。嘔吐は24時間以上続かない²¹⁾という報告もあるが、普通24~48時間持続し、嘔気や食欲不振は1週間以上も継続することがあり、長時間症状が続いた

ために脱水症状を防ぐため補液を続けたという報告もある^{47,57)}。われわれも長期間症状の続いた症例2ではIVHを約2週間留置、補液を行なった。Talleyら⁵⁵⁾はCDDP投与量と嘔気・嘔吐の程度には関係があるとしているが、Yagodaら⁴⁷⁾は否定的である。われわれの症例ではある程度投与量依存性であるという印象をうけたが、個体差が大きく、160 mg/dayの1回大量投与でも、また700 mg近い総投与量でも比較的軽微な症状の軽い症例もあった。文献上嘔気・嘔吐のために患者がCDDP療法を拒否し、治療を中止したという報告もあるが^{29,57)}、われわれは経験しなかった。

制吐剤としてKahnら⁶⁾は、metoclopramide 20 mgでCDDPによる嘔気・嘔吐の92%がコントロールできたとしているが、われわれもCDDP投与直前にmetoclopramide 20 mgを静注したがそれほど効果的な印象はうけなかった。またNagyら⁵⁸⁾は、NabiloneがCDDPの嘔気・嘔吐に効果があったと報告しているが、本邦では発表されていない。われわれは症状の強い症例には、ジアゼパムやクロルプロマジンの筋注を行なったが、催眠効果のためか症状の軽減をみた。今後検討してゆきたい。

下痢は、Rossofら²³⁾、Hillら³⁹⁾、Kahnら⁶⁰⁾が少数例報告しているのみで、軽一中程度であり、あまり問題とならない。われわれも2例で下痢症状があったが対症療法にて軽快している。

腎障害：最も重要な副作用であり、投与量依存性で蓄積性であり、投与量規制因子であり、CDDP投与後2週目ごろよりCcr.の低下、BUNの上昇、クレアチニンの上昇といった腎機能障害がおこるとされ^{11,32,61)}、非可逆性となり慢性腎不全におちいることもまれではなかった^{62,63)}。Prestaykoら³²⁾によればphase I study 298例中、26～36%、phase II study 98例中32%と約30%前後としている。また、Rossofら²⁶⁾の補液や利尿剤と併用しなかった147例では49例(33%)に腎機能障害を認めた。Rossofら⁶²⁾はCDDP総投与量100 mgで18例中11例(61%)、50 mgでは25例中6例(24%)と投与量依存性であることを示した。Higbyら⁶³⁾はCDDPの1回投与法と、5日間分割投与方法における腎機能障害の差をみたが、おのおの17例中14例(80%)、28例中11例(39.2%)と5日間分割投与方法のほうが良いことを指摘した。その後、Higbyら²⁾はCDDP 20 mg/m²を5日間連続投与する方法が効果を損うことなく腎障害を軽減することができるとした。そしてHillら⁵⁹⁾はCDDPを1 mg/kg/hの速度でゆっくりと点滴する方法が良いとした。そしてHayesら^{31,64)}は投与前後の十分な補液

と、マニトールによる強制利尿が腎障害軽減に効果のあることを示し、CDDPの大量投与が可能になってきた。しかし同時に、腎器型やすでに腎障害のある症例では、それでもなお腎機能障害の発生頻度は高いことを指摘した。Merrin⁷⁾は補液とマニトールとフロセマイドの併用にて、腎機能障害なしにCDDP 700 mgの投与が可能になったことを報告した。以後同様の方法によって腎機能障害の頻度は著しく低くなり、その頻度は5%以下と言われている^{28,32)}。われわれの症例では全例補液、マニトール、フロセマイドの併用を行なったが、BUNの軽度上昇が3例(27%)、クレアチニンの軽度上昇が2例(18%)、Ccr.の低下が6例(55%)で認められ諸家の報告に比べ多いように思われた。しかし、1例でCcr.が非可逆性に低下したが、その他はすべて軽度で一過性であり問題にならなかったことを付記しておく。

CDDPによる腎障害の病理組織学的な考察はGonzalez-Vitaleら⁶⁵⁾やDentinoら⁶⁶⁾によって詳細になされており、急性の尿管管壊死がおこりおもに遠位尿管管や集合管が障害を受け、近位尿管管のそれは比較的軽度であるという。そしてGonzalez-Vitaleら⁶⁵⁾はCDDP少量投与群と、CDDP大量+マニトール利尿群では尿管管障害の程度に組織学的に差が認められなかったことから、マニトール利尿による腎障害の軽減が組織学的にも裏付けることができたとしている。またDentinoら⁶⁶⁾はCDDP投与5ヵ月後でも尿管管組織に変性が残っていることを発見し、腎障害は臨床的には回復しても永久的であり、subclinicalな腎障害は残っていて、CDDPの反復投与によって慢性腎不全になりうると報告している。

Higbyら⁶³⁾は、尿管管壊死による腎不全で死亡した2例にゲンタマイシンとの併用が関係していることを指摘した。またGonzalez-Vitaleら⁶⁷⁾は、CDDP療法後にゲンタマイシンとセファロチンの併用を行なったところ急性腎不全で死亡した4例を報告、そのCDDP総投与量は155～400 mgでマニトール利尿も併用していた。福井ら⁴⁰⁾もアミノグリコシド製剤投与による高度の腎機能障害の1例を報告している。これらの報告からみて、CDDP療法後に感染症でアミノグリコシド系抗生物質を使う時には特に腎機能に注意する必要がある。

聴覚障害：耳鳴と聴力の低下がその症状であり、Merrin²⁸⁾は、250例中42例(16.8%)に聴力の低下をみたと報告、Prestaykoら³²⁾はphase Iの諸家の報告^{55,57,62,63,68)}から11%前後とした。Von Hoffら⁵⁶⁾は耳鳴にかぎっていえば、諸家の報告^{8,21,23,29,47,59,64)}か

らみて9%, 自覚症状としての聴力低下は6%と少ないが, audiogram 上の聴力低下は Piel ら⁶⁸⁾の90%という報告は別にして, 24%としている。通常会話領域外の 4000~8000 Hz での聴力低下が多く, そのため自覚症状として訴えることが少ないのであろう。audiogram 上の聴力低下は普通 CDDP 投与4日目以後よりあらわれ, 両側性であることが多く, 非可逆性である⁶⁸⁾。

われわれの症例でも4例(36%)で耳鳴を訴え, 1例は非可逆性であった。また1例で 8000 Hz での聴力低下を認め, 非可逆性であったが, CDDP 総投与量 1000 mg を越えた症例であった。

骨髄抑制: CDDP の骨髄抑制は一過性で比較的低度であり, 投与量依存性で蓄積性である。他の抗癌剤に比べてその程度は軽い。以前に化学療法や放射線療法をうけている症例ではそのかぎりでない^{11, 32, 56)}。

白血球減少の頻度は, Prestayko ら³²⁾が298例中27%, Von Hoff ら⁵⁶⁾の379例の集計では 1500/mm³ 以下になるものは3%程度としているが, CDDP 500 mg 以下ではまれである。

貧血の頻度は9~40%と⁵⁶⁾かなり巾があるが, その程度は軽度であることが多い。Rossof ら⁶²⁾は, 腎毒性によってエритроポエチン産生が障害され, それによって貧血がおこるのではないかという予想を述べている。

血小板減少(10万/mm³以下)の頻度は, 2~50%, 5万/mm³以下の重症例は6%前後としている⁵⁶⁾。

以上の結果をみれば, 頻度, 重症度ともに CDDP の常用領域ではそれほど問題とならない。われわれの症例でも CDDP 単独療法で1例貧血をみただけであった。しかし CDDP と他の抗癌剤との併用の場合, その頻度, 重症度はずっと高くなっていく。Einhorn ら^{3, 5)}の20例の BVP 療法では, 白血球数 1000/mm³以下に減少し, 7例が敗血症を起こし, 1例はそのため死亡した。また4例で貧血のため輸血をしている。血小板輸血をするほどの血小板減少症はなかった。Merrin ら⁴³⁾の CDDP, BLM, VBL, CPM の四者併用療法では37例全例になんらかの骨髄抑制を認め, 5例で 1000/mm³ 以下の白血球減少をきたし白血球輸血をおこなっている。

以上の例をみても, CDDP 併用療法では骨髄抑制の強い VBL などと組み合わせる時は注意すべきである。

われわれの症例でも併用療法5例中4例で, 白血球減少((1000/mm³以下), 貧血(300万/mm³以下), 血小板減少(10万/mm³以下)が起こり, 輸血2例,

白血球輸血1例, 血小板輸血1例を施行した。また4例で発熱があったが重篤な敗血症には至らなかった。これは十分な感染症の予防と無菌室内での治療が効を奏したのではないと思われる。

その他の副作用: 末梢神経障害が Merrin²⁸⁾によって250例中2例(0.8%), Kedar ら⁶⁹⁾によっても1例報告されている。われわれの症例でも2例で手足の知覚異常を訴えたが VBL によるものかもしれない。

皮膚症状: 脱毛など高頻度で出現したが可逆性であり問題とならなかった。脱毛は Merrin ら²⁸⁾によれば250例中66例(26.4%)とかなり高頻度におこるが, 2~3カ月で回復しそれ自体問題とならないが, 患者の精神に与える影響は大きいと考えられる。

以上われわれの行なった CDDP 療法に対する結果を若干の文献的考察を加えながら検討してみた。今後さらに症例数を増やし CDDP 療法に対する評価を加える予定である。

結 語

尿路性器悪性腫瘍11例(睾丸腫瘍の1例は評価不能にて除外)に対し CDDP による化学療法を施行した。

非セミノーマ性の転移を有する睾丸腫瘍4例中3例に対し, CDDP, BLM, VBL の三者併用療法を行ない全例 CR を得た。また残りの1例は, 三者併用療法後の再発に対し VAB 療法を行なうと無効であったが, 再度 CDDP と放射線療法を行ない PR を得, 全4例に対する有効率は100%であった。

前立腺癌3例に対して, 除手術後 CDDP 単独療法を行なうと, 全例 NC であった。膀胱腫瘍2例, 尿管癌1例に対しても CDDP 単独療法を行なったが, NC 1例, PD 2例であった。また精索脂肪肉腫1例に対し, CDDP, ADM, VBL, CPM の四者併用を行なったが, 経過観察中である。

副作用としては, 嘔気, 嘔吐などの消化器症状は全例に出現した。腎機能障害は BUN 上昇が3例(27%), クレアチニン上昇が2例(18%), クレアチンクリアランスの低下(80 ml/min 以下)が6例(55%)にみられた。しかし CDDP 総投与量 1000 mg を越えた1例以外のクレアチンクリアランスでは可逆性であった。

耳鳴は4例(36%)にみられ, 1例で永続性であった。audiogram による聴力低下は, CDDP 総投与量 1,000 mg を越えた1例で 8000 Hz 以上の高音域での聴力低下を認めた。

VBL によるものと思われる白血球減少, 貧血, 血小板減少が, 併用療法の4例中全例に認められたが,

いずれも対症療法にて回復した。

以上 CDDP は睪丸腫瘍に対しては優れた効果をもっているが、その他の腫瘍に対しては、今後の検討をまたねばならないと考えられる。

なお、CDDP は NK-801 (日本化薬株式会社) を使用した。

文 献

- 1) Li MC, Whitmore WF, Golbey R and Grabstald H: Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis. *JAMA* **174**: 1291~1299, 1960
- 2) Higby DJ, Wallace HJJr, Albert DJ and Hollant JP: Diaminodichloroplatinum: A phase I study showing responses in testicular and other tumors. *Cancer* **33**: 1219~1225, 1974
- 3) Einhorn LH and Donohue JP: Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. *J Urol* **117**: 65~69, 1977
- 4) 三木恒治・黒田昌男・清原久和・宇佐美道之・中村隆幸・中村麻瑛男・古武敏彦: Non-seminomatous germinal testicular tumor の化学療法の経験. *泌尿紀要* **25**: 1163~1169, 1979
- 5) Einhorn LH and Donohue JP: Cis-diamminedichloroplatinum vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* **87**: 293~298, 1977
- 6) Kahn T, Elias EG and Mason GR: A single dose of metoclopramide in the control of vomiting from cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Cancer Treat Rep* **62**: 1106~1107, 1978
- 7) Merrin CE: A new method to prevent toxicity with high doses of cis diammine platinum (therapeutic efficacy in previously treated widespread and recurrent testicular tumors). *Proc Am Assoc Cancer Res* **17**: 67 Meet: 243, 1976
- 8) Chary KK, Higby DJ, Henderson ES and Swinerton KD: Phase I study of high-dose cis-dichlorodiammineplatinum (II) with forced diuresis. *Cancer Treat Rep* **61**: 367~370, 1977
- 9) Rosenberg B, Van Camp L and Krigas T: Inhibition of cell division in *E. Coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* **205**: 698~699, 1965
- 10) Rosenberg B and Van Camp L: Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents. *Nature* **222**: 385~386, 1969
- 11) Rozenzweig M, Hoff DD, Von Slavik M and Muggia FM: Cis-diamminedichloroplatinum II. A new anticancer drug. *Ann Intern Med* **86**: 803~812, 1977
- 12) Roberts JJ and Pascoe JM: Cross-linking of complementary strands of DNA in mammalian cells by antitumor platinum compounds (letter). *Nature* **235**: 282~284, 1972
- 13) Mansy S, Rosenberg B and Thomson AJ: Binding of cis- and trans-dichlorodiammineplatinum (II) to nucleosides. I. Location of the binding sites. *J Am Chem Soc* **95**: 1633~1640, 1973
- 14) Howle JA and Gale GR: Cis-dichlorodiammineplatinum (II). Persistent and selective inhibition of deoxyribonucleic acid synthesis in vivo. *Biochem Pharmacol* **19**: 2757~2762, 1970
- 15) Harder HC and Rosenberg B: Inhibitory effects of anti-tumor platinum compounds on DNA, RNA and protein synthesis in mammalian cells in vitro. *Int J Cancer* **6**: 207~216, 1972
- 16) Munchausen LL and Rhan RO: Biologic and chemical effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-119875) on DNA. *Cancer Chemother Rep* **59**: 643~646, 1975
- 17) Drewinko B and Gottlieb JA: Action of cis-dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-119875) at the cellular level. *Cancer Chemother Rep* **59**: 665~673, 1975
- 18) Zwelling LA and Kohn KW: Mechanism of action of cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Cancer Treat Rep* **63**: 1439~1444, 1979
- 19) Kelman AD and Peresie HJ: Mode of DNA binding of cis-platinum (II) antitumor drugs: A base sequence-dependent mechanism is proposed. *Cancer Treat Rep* **63**: 1445~1452, 1979
- 20) Wittes R, Heller K, Randolph V, Howard J, Vallejo A, Farr H, Harrold C, Geold F, Shan J, Spiro R and Strong E: cis-Dichlorodiammineplatinum (II) - based chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck cancer. *Cancer Treat Rep* **63**: 1533~1538, 1979
- 21) Wiltshaw E and Kroner T: Phase II study of

- cis-dichlorodiammineplatinum(II) (NSC119875) in advanced adenocarcinoma of the ovary. *Cancer Treat Rep* **60**: 55~60, 1976
- 22) Wiltshaw E, Subramanian S, Alexopoulos C and Barker GH: Cancer of the ovary: A summary of experience with cis-dichlorodiammineplatinum (II) at the Royal Marsden Hospital. *Cancer Treat Rep* **63**: 1545~1548, 1979
 - 23) Rossof AH, Bearden JD III and Coltman CA, Jr: Phase II evaluation of cis-diamminedichloroplatinum (II) in lung cancer. *Cancer Treat Rep* **60**: 1679~1680, 1976
 - 24) Gralla RJ, Cvitkovic E and Golbey RB: cis-Dichlorodiammineplatinum (II) in non-small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* **63**: 1585~1588, 1979
 - 25) Rossof AH, Coltman CA, Jr, Jones SE and Talley RW: Phase II evaluation of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in lymphomas: A Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* **63**: 1605~1608, 1979
 - 26) Rossof AH, Talley RW, Stephens R, Thigpen T, Samson MK, Groppe C, Jr., Eyre HJ and Fisher R: Phase II evaluation of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in advanced malignancies of the genitourinary and gynecologic organs: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* **63**: 1557~1564, 1979
 - 27) Yagoda A: Phase II trials with cis-dichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of urologic cancer. *Cancer Treat Rep* **63**: 1565~1572, 1979
 - 28) Merrin CE: Treatment of genitourinary tumors with cis-dichlorodiammineplatinum (II): experience in 250 patients. *Cancer Treat Rep* **63**: 1579~1584, 1979
 - 29) Higby DJ, Wallace HJ Jr, Albert DJ and Hollant JP: Diamminodichloroplatinum in the chemotherapy of testicular tumors. *J Urol* **112**: 100~104, 1974
 - 30) Osieka R, Brunsch U, Gallmeier WM, Seeber S und Schmidt CG: Cis-diamminodichloroplatin (II) in der behandlung therapieresistenter maligner hodenteratome. *Dtsch Med Wochenschr* **101**: 191~195, 1976
 - 31) Hayes D, Cvitkovic E, Golbey R, Scheiner E and Krakoff IH: Amelioration of renal toxicity of high dose cis-platinum diammine dichloride (CPDD) by mannitol induced diuresis. *Proc Am Assoc Cancer Res* **17**: 67 Meet: 169, 1976
 - 32) Prestayko AW, D'Aoust JC, Issel BF and Crooke ST: Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum II) *Cancer Treatment Review* **6**: 17~39, 1979
 - 33) Einhorn LH, Furnas BE and Powell N: Combination chemotherapy of disseminated testicular carcinoma with cis-platinum diammine dichloride (CDDP), vinblastine (VBL) and bleomycin (Bleo). *Proc Am Soc Clin Oncol* **17**: 240, 1976
 - 34) Einhorn LH and Williams SD: Combination chemotherapy with cis-dichlorodiammineplatinum (II) and adriamycin for testicular cancer refractory to vinblastine plus bleomycin. *Cancer Treat Rep* **62**: 1351~1353, 1978
 - 35) Einhorn LH: Combination chemotherapy with cis-dichlorodiammineplatinum (II) in disseminated testicular cancer. *Cancer Treat Rep* **63**: 1659~1662, 1979
 - 36) Carter SK and Wasserman TH: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer* **36**: 729~747, 1975
 - 37) Krikorian JG, Daniels JR, Brown BW Jr and Hu MS: Variable for predicting serious toxicity (vinblastine dose, performance status, and prior therapeutic experience): chemotherapy for metastatic testicular cancer with cis-dichlorodiammineplatinum (II), vinblastine, and bleomycin. *Cancer Treat Rep* **62**: 1455~63, 1978
 - 38) Samson MK, Stephens RL, Rivkin S, Opipari M, Maloney T, Groppe CW and Fisher R: Vinblastine, bleomycin and cis-dichlorodiammineplatinum (II) in disseminated testicular cancer: Preliminary report of a Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* **63**: 1663~1667, 1979
 - 39) Garnick MB, Canellos GP, Richie JP and Stark JJ: Sequential combination chemotherapy and surgery for disseminated testicular cancer: cis-dichlorodiammineplatinum (II), vinblastine and bleomycin remission-induction therapy followed by cyclophosphamide and adriamycin. *Cancer Treat Rep* **63**: 1681~1686, 1979
 - 40) 福井 巖・横川正之・和久井守・鷲塚 誠・加藤

- 幹雄・五十嵐一真・当真嗣裕・安藤正夫・稻田俊雄・石渡大介・細田和成・岡 薫・関根英明・高木健太郎・小林信幸：Cis-diamminedichloroplatinum による尿路性器癌の化学療法。泌尿紀要 27: 203~212, 1981
- 41) 赤坂雄一郎・町田豊平・増田富士男・三木 誠・南 孝明・大石幸彦・柳沢宗利・小寺重行・田代和也・仲田浄治郎・島田 作：尿路性器悪性腫瘍に対する CDDP の治療成績。泌尿紀要 27: 577~587, 1981
- 42) Cvitkovic E, Hayes D and Golbey R: Primary combination chemotherapy (VAB III) for metastatic or unresectable germ cell tumors, Proc Am Assoc. Cancer Res 17, 67 Meet: 296, 1976
- 43) Merrin CE, Takita H, Beckley S and Kassis J: Treatment of recurrent and widespread testicular tumor by radical reductive surgery and multiple sequential chemotherapy. J Urol 117: 291~295, 1977
- 44) Merrin CE, Beckley S and Takita H: Multinodal treatment of advanced testicular tumor with radical reductive surgery and multisequential chemotherapy with cis-platinum, bleomycin, vinblastine, vincristine and actinomycin D. J Urol 120: 73~76, 1978
- 45) Dewys WD, Begg C, Slayton R, Hahn RG and Brodsky I: Chemotherapy for advanced germinal cell neoplasms: preliminary report of an Eastern Cooperative Oncology Group Study. Cancer Treat Rep 63: 1675~1680, 1979
- 46) Anderson T, Javadpour N, Schisky R, Barlock A and Young RC: Chemotherapy for testicular Cancer: Current status of the national cancer institute combined modality trial. Cancer Treat Rep 63: 1687~1692, 1979
- 47) Yagoda A, Watson RC, Gonzalez-Vitale JC, Grabstald H and Whitmore WF: Cis-dichlorodiammineplatinum (II) in advanced bladder cancer. Cancer Treat Rep 60: 917~923, 1976
- 48) Yagoda A: Future implications of phase II chemotherapy trials in ninety-five patients with measurable advanced bladder cancer. Cancer Res 37 Pt. 2: 2775~2780, 1977
- 49) Soloway MS: Cis-diamminedichloroplatinum (II) in advanced urothelial cancer. J Urol 120: 716~719, 1978
- 50) Yagoda A, Watson RC, Kemeny N, Barzell WE, Grabstald H and Whitmore WF, Jr: Diamminedichloride platinum II and cyclophosphamide in the treatment of advanced urothelial cancer. Cancer 41: 2121~2130, 1978
- 51) Williams SD, Donohue JP and Einhorn LH: Advanced bladder cancer: therapy with cis-dichlorodiammineplatinum(II), adriamycin, and 5-fluorouracil. Cancer Treat Rep 63: 1573~1576, 1979
- 52) Herr HW: Cis-diamminedichloride platinum II in the treatment of advanced bladder cancer. J Urol 123: 853~855, 1980
- 53) Merrin CE: Treatment of advanced carcinoma of the prostate (stage D) with infusion of cis-diamminedichloroplatinum (II NSC 119875): a pilot study. J Urol 119: 522~524, 1978
- 54) Merrin CE and Beckley S: Treatment of estrogenresistant stage D carcinoma of prostate with cis-diamminedichloroplatinum. Urology 3: 267~272, 1979
- 55) Talley RW, O'Bryan RM, Gutterman JU, Brownlee RW and McCredie KB: Clinical evaluation of toxic effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875)-phase I clinical study. Cancer Chemother Rep 1(57) 4: 465~471, 1973
- 56) Von Hoff DD, Schilsky R, Reichert CM, Reddick RL, Rozencweig M, Young RC and Muggia FM: Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. Cancer Treat Rep 63: 1527~1531, 1979
- 57) Lippman AJ, Helson C, Helson L and Krakoff IH: Clinical trials of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875). Cancer chemother Rep 57: 191~200, 1973
- 58) Nagy GM, Furnas BE, Einhorn LH and Bond WH: Nabilone (N) anti-emetic crossover study in cancer chemotherapy patients. Proc Am Assoc Cancer Res 19: 30, 1978
- 59) Hill JM, Loeb E, MacLellan A, Hill NO, Kahn A and King JJ: Clinical studies of platinum coordination compounds in the treatment of various malignancies. Cancer Chemother Rep 59: 647~659, 1975

- 60) Kahn A, Hill JM, Grater W, Loeb E, MacLellan A and Hill N: Atopic hypersensitivity to cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875). *Cancer Res* 35: 2766~2770, 1975
- 61) Krakoff IH: Nephrotoxicity of cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Cancer Treat Rep* 63: 1523~1525, 1979
- 62) Rossof AH, Slayton RE and Perlia CP: Preliminary clinical experience with cis-diamminedichloroplatinum (II) (NSC-119875, CACP). *Cancer* 30: 1451~1456, 1972
- 63) Highby DJ, Wallace HJ Jr and Holland JF: Cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875): Phase I study. *Cancer Chemother Rep* 57: 459~463, 1973
- 64) Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Sheiner E, Helson L and Krakoff IH: High dose cis-platinumdiamminedichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 39: 1372~1381, 1977
- 65) Gonzalez-Vitale JC, Hayes DM, Cvitkovic E and Sternberg SS: The renal pathology in clinical trials of cis-platinum (II) diamminedichloride. *Cancer* 39: 1362~1371, 1977
- 66) Dentino M, Luft F, Yum MN, Williams SD and Einhorn LH: Long term effect of cis-diamminedichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer* 41: 1274~1281, 1978
- 67) Gonzalez-Vitale JC, Hayes DM, Cvitkovic E and Sternberg SS: Acute renal failure after cis-dichlorodiammineplatinum (II) and Gentamicin-Cephalothin Therapies. *Cancer Treat Rep* 62: 693~698, 1978
- 68) Piel IJ, Meyer D, Perlia CP and Wolfe VI: Effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) on hearing function in man. *Cancer Chemother Rep* 58: 871~875, 1974
- 69) Kedar A, Cohen ME and Freeman AI: Peripheral neuropathy as a complication of cis-dichlorodiammineplatinum (II) treatment: a case report. *Cancer Treat Rep* 62: 819~821, 1978
- 70) Merrin CE: Treatment of previous untreated (by hormonal manipulation) stage D adenocarcinoma of prostate with combined orchiectomy, estrogen and cis-diamminedichloroplatinum. *Urology* 15: 123~126, 1980

(1981年8月25日受付)